

**HALTBARKEITSVERSUCHE
AN
PHARMAZEUTISCHEN O/W – EMULSIONEN**

gekürzte Fassung der
INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie
vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von
WERNER ERNI
aus Basel

Basel 1974
aku-Fotodruck

**HALTBARKEITSVERSUCHE
AN
PHARMAZEUTISCHEN O/W – EMULSIONEN**

**gekürzte Fassung der
INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie
vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel**

**von
WERNER ERNI
aus Basel**

**Basel 1974
aku-Fotodruck**

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen
Fakultät auf Antrag von

Herrn Prof.Dr. K. Leupin

und

Frau Prof.Dr. I. Tschudi-Steiner

Basel, den 12. Februar 1974

Prof.Dr. E. Kellenberger
Dekan



Herrn Werner Erni wurde von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 12. Februar 1974 erlaubt, diese gekürzte Fassung seiner am 12. Februar genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel: "HAITBARKEITSVERSUCHE AN PHARMAZEUTISCHEN O/W-EMULSIONEN" kann eingesehen oder entliehen werden:

1. im Pharmazeutischen Institut der Universität Basel,
2. in der Universitätsbibliothek Basel,
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof.Dr. K. Leupin,
gebührt mein aufrichtiger Dank für seine wertvolle
Kritik und Beratung.

Das Ziel unserer Arbeit war ein Beitrag zur Abklärung, ob bei Oel/Wasser-Emulsionen der verwendete Emulgator unter möglichst praxisnahen Versuchsbedingungen für den Grad autoxydativer Veränderungen von Bedeutung ist, und wie sich die verschiedenen analytischen Methoden zum Erfassen der autoxydativen Veränderungen zueinander verhalten.

Wir wählten als lipophile Flüssigkeit, d.h. innere Phase der Emulsion, zwei prinzipiell verschieden zusammengesetzte Oele, Oleum arachidis (Erdnussöl) und Oleum ricini (Ricinusöl). Die Emulsionen setzten sich aus drei Bestandteilen zusammen: aus 50 Gew.% Oel als innerer Phase, 45 % Wasser und 5 % O/W-Emulgator.

Alle Emulsionen wurden bei Zimmertemperatur hergestellt: der Emulgator wurde in Wasser gelöst, die disperse Phase hinzugefügt, gut durchgemischt und dann homogenisiert. Das Phasenvolumenverhältnis äussere Phase: disperse Phase betrug stets 1 : 1 .

Unter den Emulgatoren wurden ausgesucht

Saponin

Tween^R 81 (Polyoxyaethylensorbitanmonoleat)

Natriumoleat

Triäthanolaminoleat

Komplexemulgator aus 30 % Na-laurylsulfat +
70 % Zetylalkohol

In früheren prinzipiellen Arbeiten wurde die Sauerstoffaufnahme im Warburg-Apparat verfolgt. Ein Nachteil haftet dieser Methode an: Die Realitäten der Praxis werden durch immer neues Zurverfügungstellen eines Ueberschusses an Sauerstoff dadurch verfälscht, dass die Gleichgewichtsgleichung einseitig verschoben wird. Wir versuchten den Verhältnissen der normalen Lagerung näher zu kommen, indem wir verschlossene Gefässe wählten. Die Nachlieferung frischen Sauerstoffs durch mehrmaliges Oeffnen der Flaschen verhinderten wir, indem für jede Bestimmung ein anderes Alterungsgefäss diente.

Die UV-Bestrahlung der Emulsionen in Quarzgefässen oder anderen UV-durchlässigen Behältern musste ebenfalls verlassen werden, um den Gegebenheiten des praktischen Alltags zu genügen. Wir arbeiteten mit gewöhnlichen Tageslichtglühbirnen als optischen Energiespendern und mit Normalglasarzneiflaschen. Ihre Durchlässigkeit für UV ist gleich null und wurde von uns im sichtbaren Spektrum (340 - 800 nm) zu ca. 85 % gemessen. Zusätzlich wurde zur Beschleunigung der autoxydativen Reaktionen auf 35° und 70° erwärmt. Zur Verhinderung des Aufrahmens wurden die Behälter kontinuierlich um die Querachse gedreht.

Um ein möglichst umfassendes Zahlenmaterial zu erhalten, verfolgten wir den Verlauf der Alterung mit der periodischen Ermittlung nicht nur der Peroxid-, sondern auch der sog. Thiobarbitursäurezahl (TBZ) und der Benzidinzahl (BZ). Dadurch wurde es uns möglich, die Entwicklung

der Werte der verschiedenen Methoden miteinander zu vergleichen.

Die analytischen Arbeiten führten wir in periodischen Abständen durch, deren Zweckmässigkeit wir in Vorversuchen ermittelt hatten.

Die Peroxide erfassten wir mit der Ermittlung der Peroxidzahl. Wir verwendeten die jodometrische Methode, titrierten voltametrisch und hielten uns an die Definition der Ph.H.VI: "Unter Peroxidzahl versteht man die Anzahl ml 0,01 N Natriumthiosulfat, die verbraucht wird, um das durch Peroxid von 1 g Substanz aus Jodwasserstoff freigesetzte Jod zu reduzieren."

Als Thiobarbitursäurezahl wurde die Extinktion bei 530 nm von 0,4 g Emulsion in 10 ml Reagenslösung (= 4%ig) bei einer Schichtdicke von 1 cm angegeben. Die TBZ dient als Mass für den beim Zerfall der Peroxide gebildeten Malondialdehyd.

Die Benzidinzahl stellt den spezifischen Extinktionskoeffizienten $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ der Emulsion, gemessen bei 430 nm, dar. Die Benzidinzahl dient als Mass für die beim Zerfall der Peroxide gebildeten Aldehyde.

Die graphische Darstellung erleichtert die vergleichende Beurteilung. Die angegebenen Werte sind das Mittel aus jeweils 3 Bestimmungen.

Abb. 1

Peroxidzahlen von Erdnussöl - Emulsionen bei 35°C
in Abhängigkeit von der Zeit

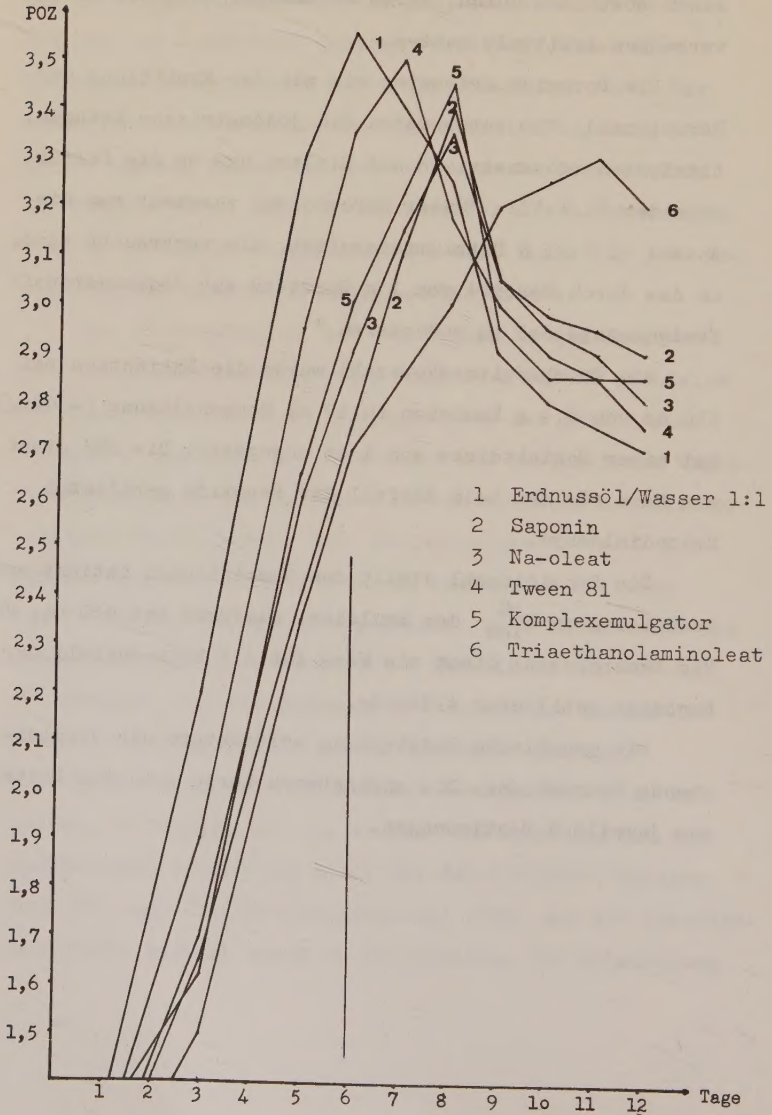
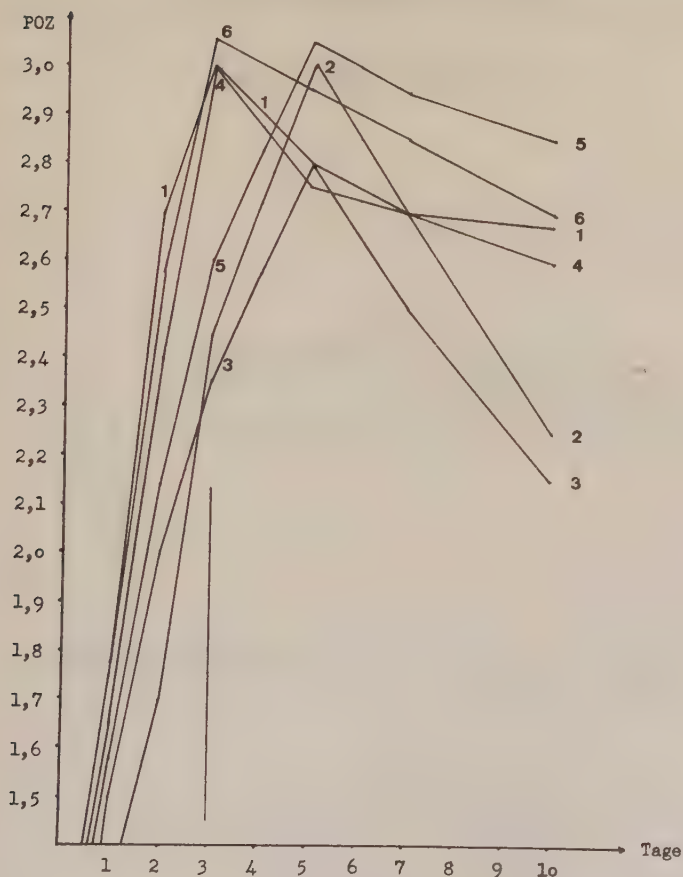


Abb. 2

Peroxidzahlen von Erdnussöl - Emulsionen bei 70°C

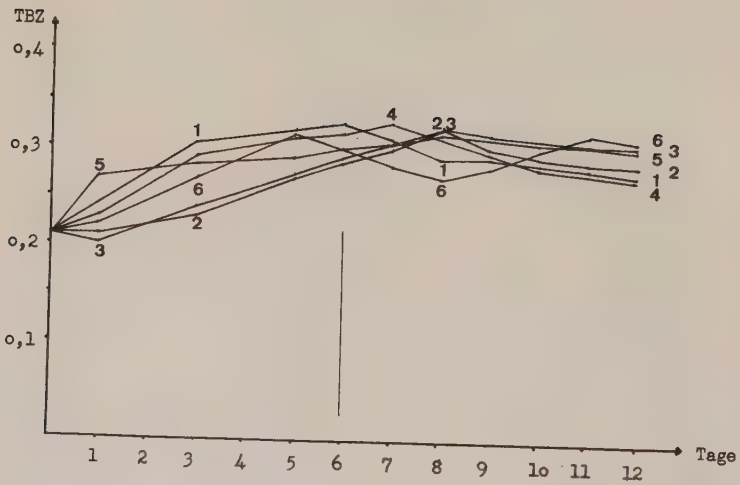
in Abhängigkeit von der Zeit



- 1 Erdnussöl/Wasser 1:1
- 2 Saponin
- 3 Na-oleat
- 4 Tween 81
- 5 Komplexemulgator
- 6 Triäthanolaminoleat

Abb. 3

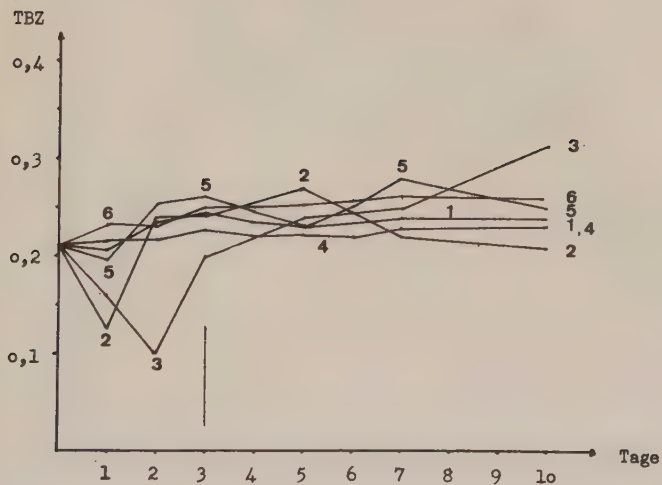
Thiobarbitursäurezahlen von Erdnussöl-Emulsionen bei 35°C
in Abhängigkeit von der Zeit



- 1 Erdnussöl/Wasser 1:1
- 2 Saponin
- 3 Na-oleat
- 4 Tween 81
- 5 Komplexemulgator
- 6 Triaethanolaminoleat

Abb. 4

Thiobarbitursäurezahlen von Erdnussöl-Emulsionen bei 70°C
in Abhängigkeit von der Zeit

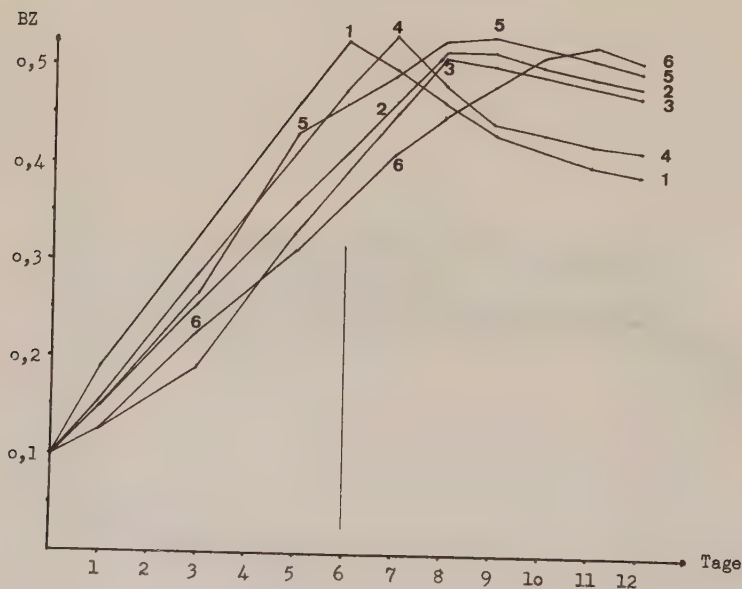


- 1 Erdnussöl/Wasser 1:1
- 2 Saponin
- 3 Na-oleat
- 4 Tween 81
- 5 Komplexemulgator
- 6 Triaethanolaminoleat

Abb. 5

Benzidinzahlen von Erdnussöl-Emulsionen bei 35°C

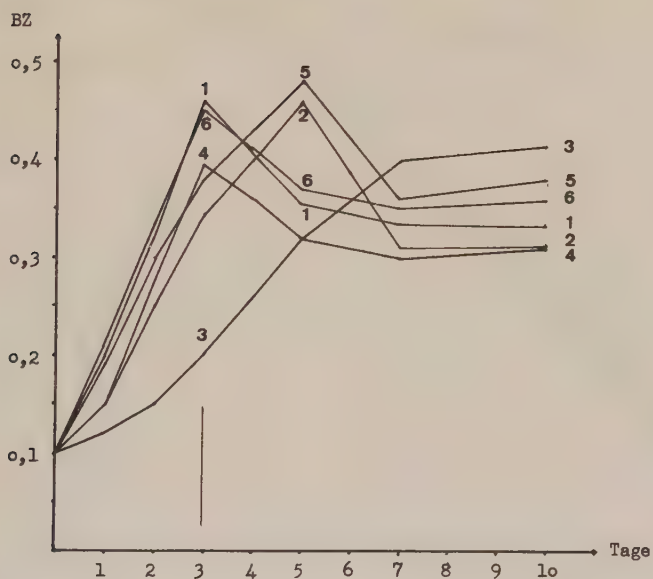
in Abhängigkeit von der Zeit



- 1 Erdnussöl/Wasser 1:1
- 2 Saponin
- 3 Na-oleat
- 4 Tween 81
- 5 Komplexemulgator
- 6 Triäthanolaminoleat

Abb. 6

Benzidinzahlen von Erdnussöl-Emulsionen bei 70°C
in Abhängigkeit von der Zeit

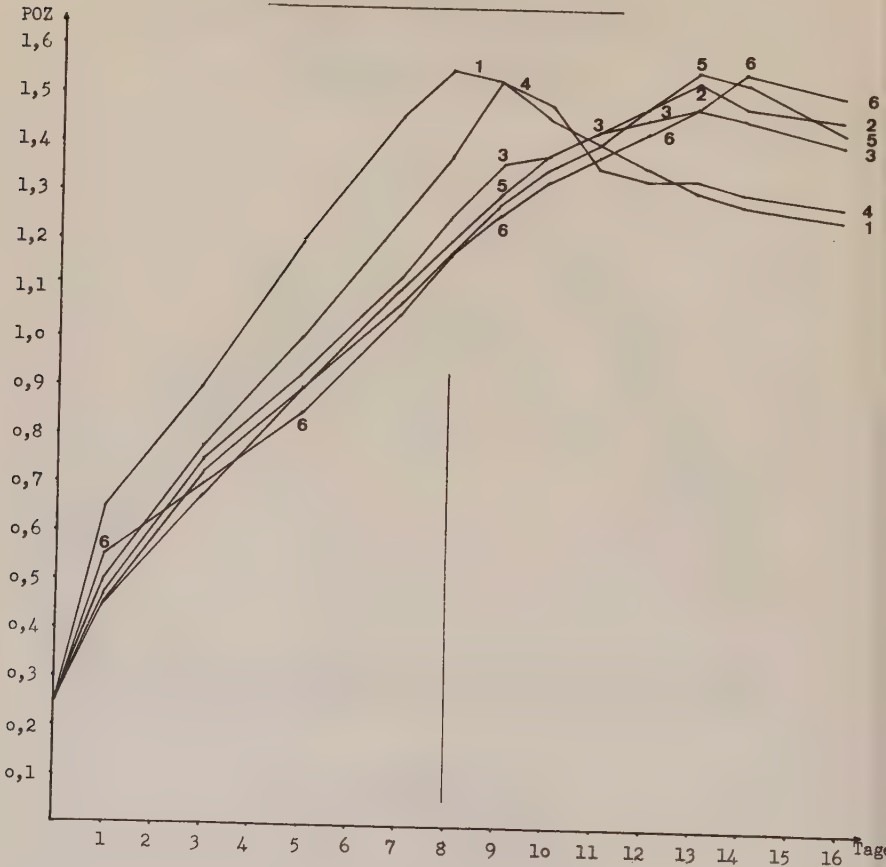


- 1 Erdnussöl/Wasser 1:1
- 2 Saponin
- 3 Na-oleat
- 4 Tween 81
- 5 Komplexemulgator
- 6 Triaethanolaminoleat

Abb. 7

Peroxidzahlen von Ricinusöl-Emulsionen bei 35°C

in Abhängigkeit von der Zeit

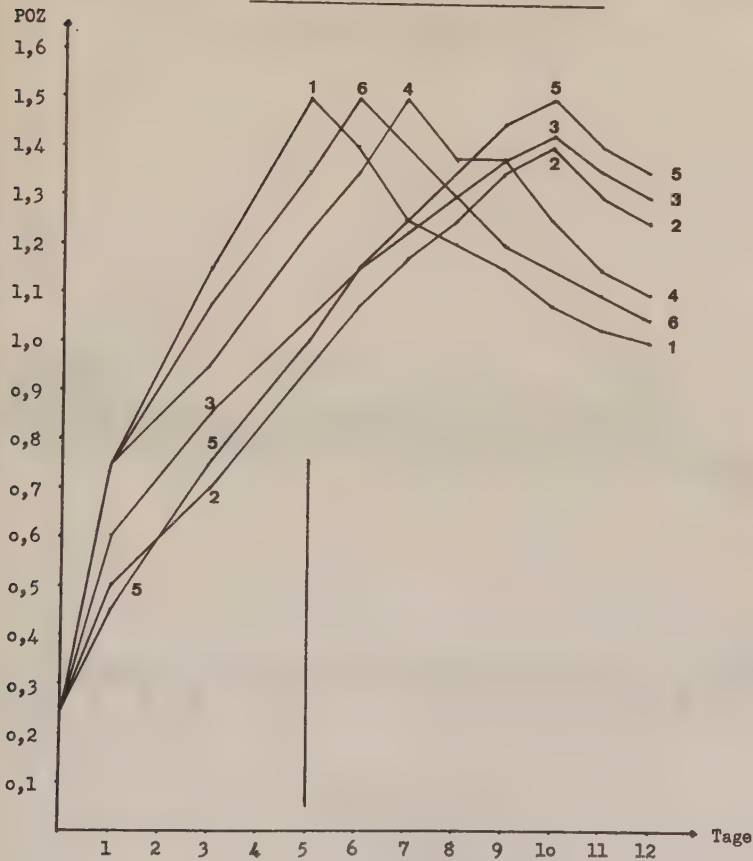


- 1 Ricinusöl/Wasser 1:1
- 2 Saponin
- 3 Na-oleat
- 4 Tween 81
- 5 Komplexemulgator
- 6 Triäthanolaminoleat

Abb. 8

Peroxidzahlen von Ricinusöl-Emulsionen bei 70°C

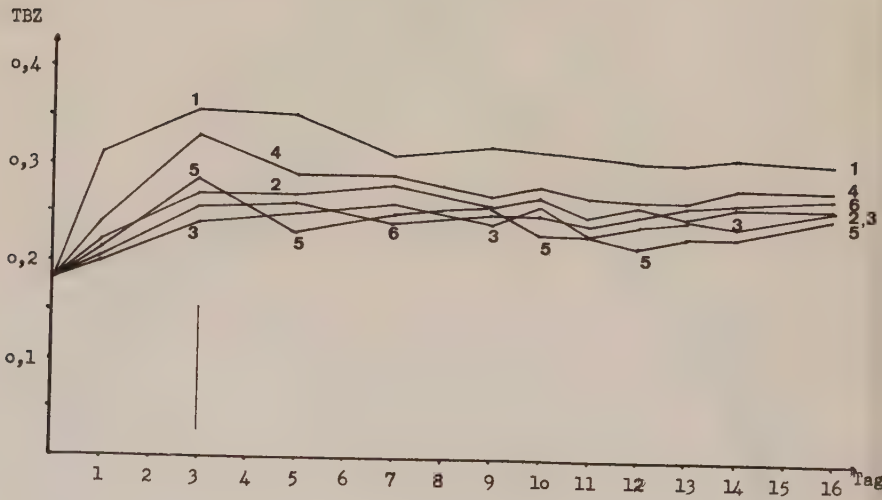
in Abhängigkeit von der Zeit



- 1 Ricinusöl/Wasser 1:1
- 2 Saponin
- 3 Na-oleat
- 4 Tween 81
- 5 Komplexemulgator
- 6 Triäthanolaminoleat

Abb. 9

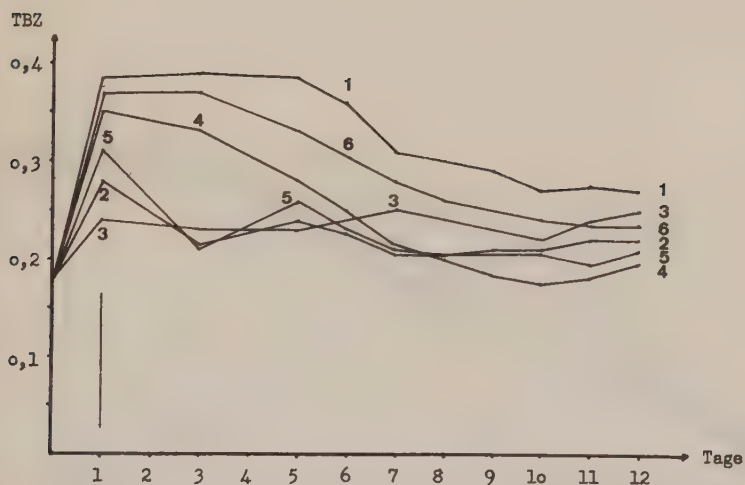
Thiobarbitursäurezahlen von Ricinusöl-Emulsionen bei 35°C
in Abhängigkeit von der Zeit



- 1 Ricinusöl/Wasser 1:1
- 2 Saponin
- 3 Na-oleat
- 4 Tween 81
- 5 Komplexemulgator
- 6 Triäthanolaminoleat

Abb. 10

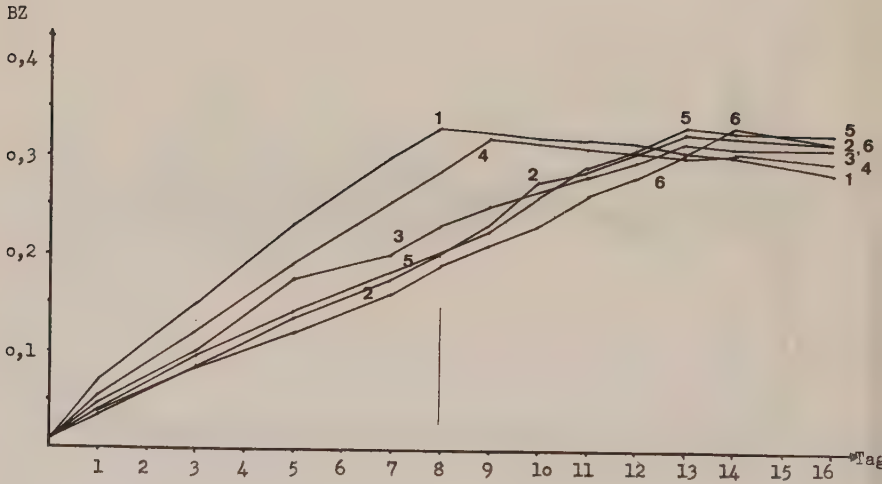
Thiobarbitursäurezahlen von Ricinusöl-Emulsionen bei 70°C
in Abhängigkeit von der Zeit



- 1 Ricinusöl/Wasser 1:1
- 2 Saponin
- 3 Na-oleat
- 4 Tween 81
- 5 Komplexemulgator
- 6 Triaethanolaminoleat

Abb. 11

Benzidinzahlen von Ricinusöl-Emulsionen bei 35°C
in Abhängigkeit von der Zeit

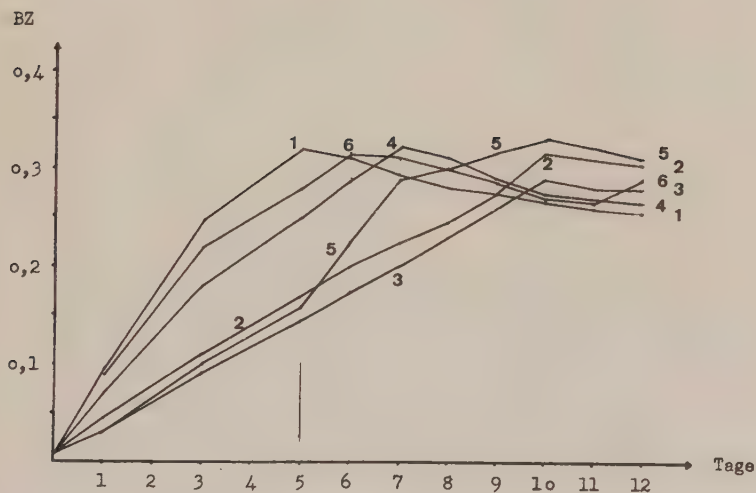


- 1 Ricinusöl/Wasser 1:1
- 2 Saponin
- 3 Na-oleat
- 4 Tween 81
- 5 Komplexemulgator
- 6 Triaethanolaminoleat

Abb. 12

Benzidinzahlen von Ricinusöl-Emulsionen bei 70°C

in Abhängigkeit von der Zeit



- 1 Ricinusöl/Wasser 1:1
- 2 Saponin
- 3 Na-oleat
- 4 Tween 81
- 5 Komplexemulgator
- 6 Triaethanolaminoleat

Tab. 1

Erdnussölemulsion

Alterungstemperatur	35°C		70°C	
	POZ _{max} -POZ ₀	≅ mg O ₂ /10 g Fett	POZ _{max} -POZ ₀	≅ mg O ₂ /10 g Fett
ohne Emulgator	2,7	4,32	2,15	3,44
Tween 81	2,65	4,24	2,15	3,44
Komplexemulgator	2,6	4,16	2,2	3,52
Saponin	2,55	4,08	2,15	3,44
Na-oleat	2,525	4,04	1,95	3,12
Triäthanolaminoleat	2,45	3,92	2,2	3,52

POZ₀ = AnfangsperoxidzahlPOZ_{max} = ermittelte maximale PeroxidzahlPOZ = 1 ≅ 0,16 mg O₂/g Fett10 x POZ = 1 ≅ 1,6 mg O₂/10 g FettDurchschnittl. Restvolumen ≈ 16,4 ml Luft = 3,4 ml O₂ = 4,86 mg O₂

Tab. 2

Ricinusölemulsion

Alterungstemperatur	35°C		70°C	
	POZ _{max} -POZ ₀	≅ mg O ₂ /10 g Fett	POZ _{max} -POZ ₀	≅ mg O ₂ /10 g Fett
ohne Emulgator	1,3	2,08	1,25	2,0
Komplexemulgator	1,3	2,08	1,25	2,0
Triäethanolaminoleat	1,3	2,08	1,25	2,0
Saponin	1,275	2,04	1,15	1,84
Tween 81	1,275	2,04	1,25	2,0
Na.oleat	1,225	1,96	1,175	1,98

Peroxidzahl

In unseren Versuchsanordnungen war der zur Verfügung stehende Sauerstoff mehr oder weniger konstant. Der in den Probeflaschen nach dem Beschicken mit der Emulsion überstehende Luftraum betrug durchschnittlich 16,4 ml, was 3,4 ml resp. 4,86 mg Sauerstoff gleichkommt. Andererseits entspricht (nach Definition der Pharm.Helv.VI) die Einheit der Peroxidzahl 0,16 mg -O-O- im Gramm Oel. Bei vollständigem Verbrauch des zur Verfügung stehenden Sauerstoffs könnte somit eine Peroxidzahl von höchstens 3,4 erhalten werden. Unsere Ergebnisse haben diesen Plafond nie erreicht. Dies erstaunt auch nicht.

Erstens zeigen unsere Befunde, dass die parallel erhobenen Thiobarbitursäure- und Benzidinzahlen gleich zu Versuchsbeginn schon steigende Werte ergaben. Somit dürften mit dem Start der Peroxidbildung gleich auch Sekundärreaktionen einsetzen, die einem Verbrauch von Peroxiden gleichkommen. Uebrigens wurde schon in früheren Publikationen darauf hingewiesen, dass Sauerstoffaufnahme und Entwicklung der Peroxidzahlen nicht parallel verlaufen.

Zweitens scheint das Verhältnis zwischen Sauerstoffdruck und angebotenen labilisierten H-Atomen von Bedeutung zu sein. Dies kommt besonders deutlich bei den Ricinusöl-Emulsionen zum Vorschein. Theoretische Grenze für die

Sauerstoffaufnahme resultiert auch von der angebotenen Menge an Sauerstoffacceptoren. Von den beiden sogenannten nichttrocknenden Oelen enthält Arachisöl verhältnismässig viel labilisierungsfähige H-Atome, während Ricinusöl ausgesprochen arm daran ist und deshalb immer als besonders haltbares Oel gegolten hat. Trotzdem hätte nun nach unseren Berechnungen das Ricinusöl genügend zweifache Doppelbindungen, um Sauerstoff am eingeschlossenen C-Atom aufzunehmen, der einer Peroxidzahl von 3-5 entspräche. Gefunden haben wir maximal nur eine POZ 1,5.

Um das erhaltene reichliche Zahlenmaterial zur Abklärung auswerten zu können, ob unter sonst gleichbleibenden Bedingungen der verwendete Emulgator für die Haltbarkeit von Emulsionen von Bedeutung sein könnte, ist es notwendig, die Peroxidzahlen vor Erreichen ihrer Maxima mit einander zu vergleichen. Hiezu geeignet erachten wir die Werte nach derjenigen Versuchsdauer, nach der gerade das Maximum der emulgatorfreien Oel-Wasser-Mischung erreicht ist. Dabei zeigt sich folgende

Rangfolge der Emulgatoren nach sinkenden Peroxidzahlen zum Zeitpunkt des von der emulgatorfreien Oel-Wasser-Mischung erreichten Maximums

Erdnussemlusion	
35°C	70°C
Ohne Emulgator	Triaethanolam.ol.
Tween 81	ohne Emulgator
Komplexemulgator	Tween 81
Na.oleat	Komplexemulgator
Saponin	Saponin
Triaeth.am.oleat	Na.oleat

Ricinusölemulsion

35°C

70°C

Ohne Emulgator	Ohne Emulgator
Tween 81	Triaeth.am.ol.
Na.oleat	Tween 81
Komplexemulg.	Na.oleat
Saponin	Komplexemulg.
Triaethanol.ol.	Saponin

Interessanterweise gilt diese nach Peroxidzahlen aufgestellte Rangfolge mit geringen Abweichungen auch für die Benzidinzahlen und teilweise auch für die Thio-barbitursäurezahlen.

Die Peroxidzahlen scheinen sich tatsächlich je nach verwendeten Emulgator unterschiedlich schnell zu entwickeln. Anerkennt man die Peroxidzahlen während ihrer aufsteigenden Linie wenigstens als Vergleichsmass der fortschreitenden Autoxidation, darf man füglich behaupten, dass das Ausmass der Autoxydation des Fettanteils in Emulsionen unter sonst gleichbleibenden Bedingungen vom verwendeten Emulgator abzuhängen scheint; dies auch bei Zimmertemperatur.

Eine Möglichkeit zur Erklärung differierender Peroxidzahlen könnte in der unterschiedlichen Löslichkeit des Sauerstoffs in den einzelnen Emulgatorlösungen zu finden sein.

Tab. 3

Sauerstoffgehalt O_2 -gesättigter 10%iger Emulgatorlösungen
bei 20°C

Emulgator	mg O_2 / l
Saponin	23,5
Na-oleat	26,5
Tween 81	30 ^{**}
Na-laurylsulfat ^{***}	27
Triaethanolaminoleat	28,5.

^{**}) Messbereich des Gerätes bis max. 30 mg O_2 / l

^{***}) wasserlöslicher Teil des Komplexemulgators

Sauerstoffgehalt O_2 -gesättigter 5%iger Emulgatorlösungen
bei 20°C

Emulgator	mg O_2 / l
Saponin	21,5
Na-oleat	23,5
Tween 81	29,5
Na-laurylsulfat	23,5
Triaethanolaminoleat	25,0

^{*}) Die O_2 -Bestimmungen wurden mit dem Messgerät OXI 39 der Firma WTW, Weiheim, BRD, durchgeführt.

In Tab.3 führt Tween 81 die Spitze mit dem grössten Sauerstoffgehalt seiner gesättigten Lösungen. Tatsächlich liegen die Werte der Peroxidzahlen der Tween 81-Emulsionen weit vorne. Andererseits zeigen die O_2 -gesättigten Saponinlösungen den geringsten Gehalt an Sauerstoff. Entsprechend weisen die mit Saponin zubereiteten Emulsionen die kleinsten Peroxidzahlen auf.

Erhöhte Energie wurde in unseren Arbeiten durch Erwärmen und gleichzeitige Lichteinwirkung zugeführt. Während die Bestrahlung stets konstant gehalten war, variierte die Versuchstemperatur. Es fällt nun auf, dass die Rangfolge unter den verschiedenen Emulgatoren sowohl in bezug auf die Geschwindigkeit der Zunahme als auch auf die erreichten Maxima der Peroxidzahlen bei Erhöhung der Versuchstemperatur von 35° auf $70^\circ C$ von den mit Triäthanolaminoleat zubereiteten Emulsionen gestört wird. Bei $35^\circ C$ rangieren sie am Schluss, um bei $70^\circ C$ alle zu überholen. Die von uns aufgenommenen Lichtdurchlässigkeitsgrade der Emulgatorlösungen könnten der Abklärung dienen. Wie aus den Abbildungen zu entnehmen ist, lässt eine nur 0,1%ige Lösung von Triäthanolaminoleat in einer Schichtdicke von 1 cm praktisch kein Licht durch. Man ist versucht anzunehmen, dass bei den Triäthanolaminoleat-Emulsionen der Impuls zur Autoxidation im wesentlichen nur von der Wärmebewegung herrührt. Dies offenbar im Gegensatz zu den anderen Emulsionen, deren Autoxydation auch bei $70^\circ C$ nicht nur von der Erwärmung, sondern auch von der Lichteinwirkung gefördert wird.

Abb. 13

Durchlässigkeit pro 1 cm 0,1%ige Emulgatorlösungen im Bereich von 400-700 nm

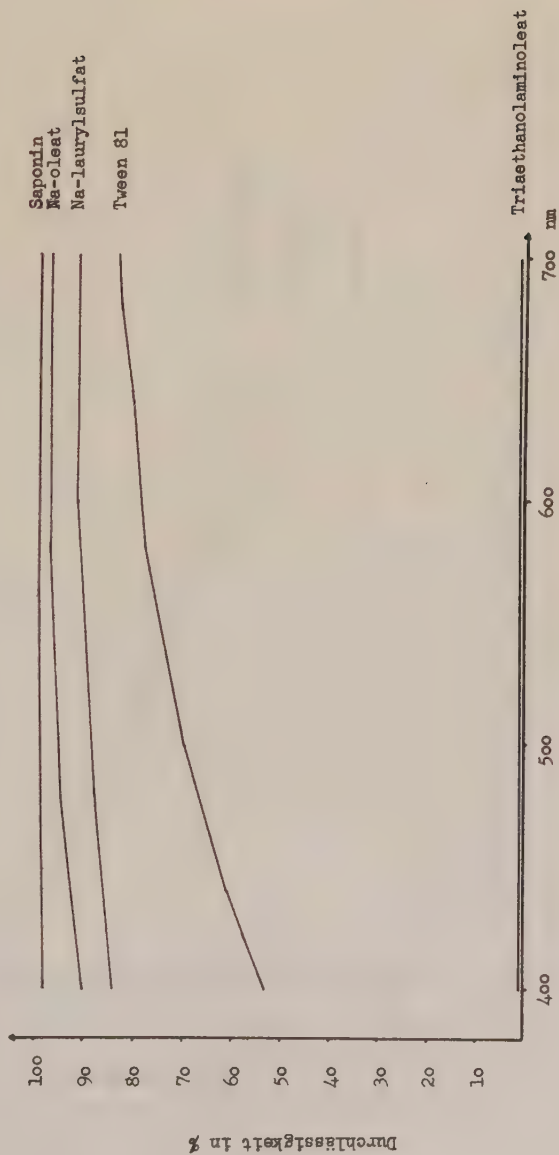
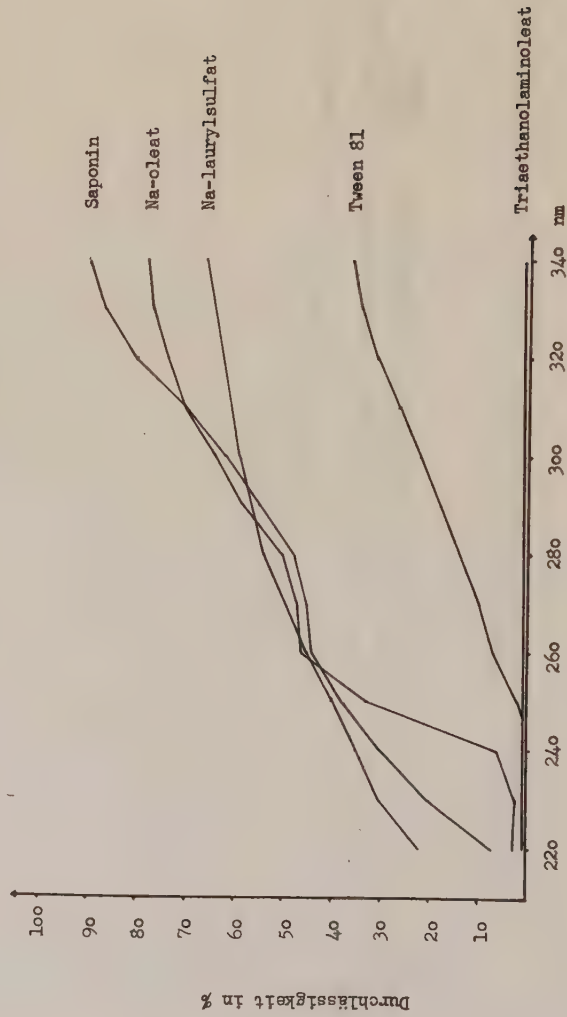


Abb. 14

Durchlässigkeit pro 1 cm 0,1%ige Emulgatorlösungen im Bereich von 220-340 nm



Thiobarbitursäurezahl

Wie auch u.a. bei Winter beschrieben (90), zeigten die Werte der TBZ keinen dem Gang der POZ entsprechenden Verlauf, hingegen Unterschiede zwischen den Emulsionen mit Arachisöl und Ricinusöl. Die mit Erdnussöl hergestellten Emulsionen gaben ein unübersichtliches Bild. Auch andere Autoren (u.a. 64, 91) erhielten stark streuende Werte. Keith (92) und Sarrach (93) führten dies auf äussere Einflüsse zurück, die auf Malondialdehyd einwirkten. Der Verlauf bei der Ricinusöl-Emulsion zeigte einen Anstieg zu einem Maximum, ein Absinken und nachfolgendes ungefähres Konstantbleiben der TBZ. Das Maximum erfolgte bei 35°C nach 3 Tagen, bei 70°C nach 1 Tag. Im Gegensatz zu POZ und BZ unterschieden sich die Maxima nicht im Zeitpunkt, sondern in der Höhe, je nach verwendetem Emulgator. Bei 70°C wurde ein höheres Maximum erreicht als bei 35°C, jedoch blieben die nach dem Absinken konstanten Werte bei 35°C höher als bei 70°C. Die im Verlaufe der TBZ-Bestimmung mitunter auftretenden gelben Farbtöne können nach Marcuse (84) die Extinktion bei 535 nm beeinflussen, sodass zu hohe Werte vorgetäuscht werden.

Benzidinzahl

Wir konnten einen dem der POZ analogen Verlauf bei beiden untersuchten Oelen feststellen. Nach Erreichen eines Maximums zum gleichen Zeitpunkt wie bei der POZ wurde ein leichtes Absinken der BZ beobachtet. Diese

sank bei den Arachisöl-Emulsionen bei 70°C stärker als bei 35°C, stellte sich dann aber auch auf einen konstanten Wert ein. Eigentlich wäre ein weiteres Ansteigen der BZ zu erwarten gewesen, da beim Peroxidzerfall vorwiegend Carbonylverbindungen entstehen sollen. Bei der Kompliziertheit der Zusammensetzung oxydierter Öle lässt sich aber eine eindeutige Erklärung schwer erreichen, da ja sehr viele Faktoren mitspielen und über die vielfältigen Reaktionsmechanismen nur lückenhaft gesicherte Vorstellungen existieren. Es dürften allgemein teilweise Folgeumsetzungen der Aldehyde angenommen werden.

Schliesslich können wir feststellen, dass der Thio-barbitursäure- und der Benzidinzahl offenbar kein Komplementärwert zur Peroxidzahl zukommt, und dass sie über das Verdorbensein nicht besser orientieren als die Peroxidzahlen. Ein Ersatz der Peroxidzahl durch Erfassenlassen und Angabe der TBZ oder BZ böte keine Vorteile.

ZUSAMMENFASSUNG

Mit Hilfe der 5 verschiedenen Emulgatoren Saponin, Tween 81, Natriumoleat, Triäthanolaminoleat, Komplexemulgator aus 30% Natriumlaurylsulfat + 70% Zetylalkohol, wurden O/W-Emulsionen von Arachisöl und Ricinusöl hergestellt. Sie wurden in gewöhnlichen, nicht gefärbten Medizinflaschen auf 35°C und 70°C erwärmt und gleichzeitig mit Tageslichtbirnen bestrahlt. Periodisch wurden parallel Peroxidzahl, Thiobarbitursäurezahl und Benzidin-
zahl bestimmt.

Die Peroxidzahlen stiegen alle bis zu einem gewissen Maximum. Es hat sich gezeigt, dass die Schnelligkeit des Anstiegs von Emulgator zu Emulgator divergiert, und zwar bei beiden Ölen in gleicher Rangfolge. Sofern das Steigen der Peroxidzahlen wenigstens als relatives Mass fortschreitender Autoxydation anerkannt wird, darf behauptet werden, dass die Autoxydationsanfälligkeit von Öl/Wasser-Emulsionen u.a. vom verwendeten Emulgator abhängt.

Als mögliche Erklärung dafür konnten zwei Faktoren als wahrscheinliche Ursachen gefunden werden: die unterschiedliche Lichtdurchlässigkeit der Emulgatorlösungen und dann die unterschiedliche Löslichkeit des Sauerstoffs. Selbstverständlich dürften noch andere Faktoren von Bedeutung sein, wie die Eigenschaften des Films.

Die parallel zu den Peroxidzahlen ermittelten Thiobarbitursäurezahlen und Benzidinzahlen können nicht als komplementäre Werte zu den Peroxidzahlen zählen. Auch sie geben -besonders nach dem Erreichen von Maximalwerten- keine exakten Anhaltspunkte für das tatsächliche Ausmass der Autoxydation. Als Alternative zur Peroxidzahlbestimmung bringen sie keinen Vorteil.

Literaturverzeichnis

der Originalarbeit

- (1) Thaler H., Ber.dtsch.pharmaz.Ges. 34 (1961)
- (2) Cœ M.R., Oil and soap 15, 230 (1938)
- (3) Schmalfuss H., Milchwirtschaft 335 (1947)
- (4) Täufel K., Fette, Seifen, Anstrichmittel 47, 398 (1940)
- (5) Täufel K. u. Rohde H., Fette, Seifen, Anstrichmittel 50, 435 (1943)
- (6) Yanishlieva N. et al., Nahrung 14, 203 (1970)
- (7) Kiermeier F., Fette, Seifen, Anstrichmittel 48, 326 (1941)
- (8) Schmidt C.H., Fette, Seifen, Anstrichmittel 58, 821 (1956)
- (9) Valentinis G. u. Romani B., Boll.lab.chim. provinciali 11, 351 (1960), CA 55, 2948 (61)
- (10) Ellis R., Gaddis A.M., Currie G.T., J.Food Sci. 26, 131 (1961)
- (11) Spiteri S., Dtsch.Lebensm.Rdsch. 58, 155 (1962)
- (12) Pietrzyk C., Roczniki Technologii Chemii Żywnosci 8, 75 (1961), nach Dtsch.Apoth.Ztg.105, 290 (1965)
- (13) Sedlacek B.A., Nahrung 9, 815 (1965)
- (14) Horsch W., Pharmazie 24, 549 (1969)
- (15) Marcuse R., Parfümerie u. Kosmetik 36, 369 (1955)
- (16) Täufel K. u. Serzisko R., Ernährungsforschung 4, 323 (1961)
- (17) Zechnisen J., J.Sci. Res. 216 (1952)
- (18) Dawydowa J., Lebensmittel Untersuchung u. Forschung 111, 236 (1960)
- (19) Farmer E.H., Trans.Faraday.Soc. 42, 228 (1946)
- (20) Gibson E.T., J.chem.Soc. 2275 (1948)
- (21) Emanuel et al., Kettenreaktionen bei der Oxydation der KW in flüssiger Phase, Moskau (1965)
- (22) Popov A., Nahrung 14, 1 (1970)
- (23) Stirton et al., Oil and Soap 22, 81 (1945)
- (24) Mehta S.P. u. Ecanov B., J.pharm.pharmacol. 17, 525 (1965)
- (25) Mehta S.P. u. Sengupta A., Indian J.technol. 3, 254 (1965)

- (36) Janecke H., Arzneimittelforschung 3, 574 (1953)
- (37) Rieche A., Fette, Seifen, Anstrichmittel 60, 637 (1958)
- (38) Pokorný J., Riv.Ital.Sostanze Grasse 38, 384 (1961)
- (39) Kartha A.R.S., Indian J.Chem. 2, 118 (1964)
- (40) Thaler H. u. Saumweber W., Fette, Seifen, Anstrichmittel 63, 645 (1961)
- (41) Thaler H. u. Saumweber W., Fette, Seifen, Anstrichmittel 63, 1045 (1961)
- (42) Schauenstein E. u. Schatz G., Fette, Seifen, Anstrichmittel 61, 1068 (1959)
- (43) Schauenstein E. u. Mitarbeiter, Mitt.Chem. 87, 144 (1956)
- (44) Schauenstein E. u. Klöpfer W., Fette, Seifen, Anstrichmittel 67, 198 (1965)
- (45) Schauenstein E. u. Esterbauer, Fette, Seifen, Anstrichmittel 68, 7 (1966)
- (46) Schauenstein E. u. Jaag G., M.Chem. 95, 180 (1964)
- (47) Matill H.A., Oil and Soap 22, 1 (1945)
- (48) Popov A., Nahrung 11, 645 (1967)
- (49) Thüfel K. u. Zimmermann R., Nahrung 4, 1010 (1960)
- (50) Gray P.P., Stone J., Food Industries 11, 626 (1939)
- (51) Spetsig L.O., Acta Chem.Scand. 8, 1643 (1954)
- (52) Geyer R.R., Sanslaw J., Stare F.J., J.am.Oil Chem. Soc. 32, 528 (1955)
- (53) Finholt P., Pharm.Acta Helv. 35, 333 (1960)
- (54) Nerlo H., CA 59, 14205 b (1963)
- (55) Jauslin H., Leupin K., Pharm.Acta Helv. 35, 148, 217 (1960)
- (56) Tadros B.S., Leupin K., Pharm.Acta Helv. 40, 410 (1965)
- (57) Saadat A., Leupin K., Pharm.Acta Helv. 45, 119 (1970)
- (58) El-Shanaoui M., Leupin K., Diss. Basel 1971
- (59) Saunders D.H., Ricciuti C., Swern D., J.Am.Oil Chem.Soc. 32, 79 (1955)
- (60) Thaler H., Kleinau H.J., Fette, Seifen, Anstrichmittel 70, 465 (1968)
- (61) Carless J.E., Nixon J.R., J.Pharm.Pharmacol 12, 348 (1960)
- (62) Seher A., Fette, Seifen, Anstrichmittel 60, 264 (1958)

- (53) Selles E., Pharm.Acta Helv. 38, 746 (1963)
- (54) Erdmann H., Z.Analyt.Chem. 128, 303 (1948)
- (55) Pietraczyk C., J.Amer.Oil Chem.Soc. 35, 605 (1958)
- (56) Janicek G., Z.Lebensmitteluntersuchung u. Forschung 116, 90 (1961)
- (57) Vortrag auf d. 6. Kongress d. International Soc. for Food Research, London (1962)
- (58) Thaler H., Die Nahrung 11, 685 (1967)
- (59) Kreis H., Chem.Ztg. 23, 802 (1899)
- (60) Kreis H., Chem.Ztg. 26, 897 (1902)
- (61) Kreis H., Chem.Ztg. 28, 956 (1904)
- (62) Kaufmann H.P., Analyse d. Fette u. Fettprodukte Bd.II (1958)
- (63) Tai-Wan-Kwon, J.Food Sci. 31, 552 (1966)
- (64) Tarladgis B.G., Watts B.M., J.Amer.Oil.Chem. Soc. 37, 403 (1960)
- (65) Patton S.T., Food Res. 25, 554 (1960)
- (66) Dahle L., Arch.Biochem.Biophysics 98, 253 (1962)
- (67) Day E.A., J.Dairy Sci. 43, 1360 (1960)
- (68) Sinnhuber Y., Food Technol. 12, 9 (1958)
- (69) Sinnhuber Y., Food Res. 23, 626 (1955)
- (70) Sinnhuber Y., Food Technol. 16, 115 (1962)
- (71) Dzikowski, Rezn.Panstw.Zak.Hig. 2, 461 (1958) (in 109)
- (72) Dunkley A., Food Technol. 5, 342 (1951)
- (73) Schwartz M., Food Res. 22, 76 (1957)
- (74) Pokorny J., Fette, Seifen, Anstrichmittel 67, 477 (1965)
- (75) Sidwell C.G. et al., J.Am.Oil Chem.Soc. 31, 605 (1954)
- (76) Täufel K., Fette, Seifen, Anstrichmittel 63, 226 (1961)
- (77) Kopecky A., Die Nahrung 12, 87 (1968)
- (78) Brownley C., Lachmann L., J.Pharm.Sci. 54, 1480 (1965)
- (79) Purr A., Dtsch.Lebensmittel Rdsch. 60, 269 (1964)
- (80) Täufel K., Fette, Seifen, Anstrichmittel 61, 863 (1959)

- (81) Wode G., Holm U., Ekbon K., J.Am.Oil Chem.Soc. 34, 606 (1957)
- (82) Möller P., Fette, Seifen, Anstrichmittel 60, 465 (1958)
- (83) Paquin A., Chem.Berichte 82, 316 (1949)
- (84) Marcuse A., Fette, Seifen, Anstrichmittel 72, 483 (1970)
- (85) Wurziger J., Fleischwirtschaft 47, 1355 (1967)
- (86) Horsch W. u. Kühn H., Pharmazie 24, 549 (1969)
- (87) Wurziger J., Junker M., Dtsch.Lebensmittel Rdsch. 59, 133 (1963)
- (88) Wurziger J., Mitteilungsblatt d. GDCh. 17, 142 (1963)
- (89) Wurziger J., Lindenmann E., Fette, Seifen, Anstrichmittel 60, 99 (1958)
- (90) Winter E., Fette, Seifen, Anstrichmittel 67, 124 (1965)
- (91) de Koning A., J.Amer.Oil Chem.Soc. 40, 165 (1963)
- (92) Keith R.W., J.Amer.Oil Chem.Soc. 40, 121 (1963)
- (93) Schweiz.Lebensmittelbuch, 5.Aufl., 725 (1964)
- (94) Wehmer C., Die Pflanzenstoffe, 2.Aufl. (Gust. Fischer-Verl.), 674 (1931)
- (95) Kommentar zur Ph.H.V. (1947)
- (96) Steinegger E., Hänsel R., Lehrbuch der Pharmakognosie, 2.Aufl. (1968) (Springer-Verl., Berlin)
- (97) Tschirchs Handbuch der Pharmakognosie, 1933 (Verl. Tauchnitz, Leipzig)
- (98) Kokantur V.R. u. Jelling M., J.Am.Chem.Soc. 63, 1432 (1941)
- (99) Abrahamcik E., Potentiometr. u. konduktometr. Titrationsen in Houben-Weyl: Methoden der org. Chem., physikal.Forschungsmethoden, Band III, Teil 2 (Thieme-Verl., Stuttgart 1955)

C U R R I C U L U M V I T A E

Als Sohn des Alfred Erni, stv. Bankdirektor in Basel (gest. am 15.4.72) und seiner Ehefrau Rosmarie, geb. Widmer, wurde ich, Werner Erni, Bürger von Basel, am 17. März 1946 geboren.

Nach einer vierjährigen Primarschulzeit in Basel besuchte ich während acht Jahren das Realgymnasium, wo ich 1965 das Maturitätsexamen bestand.

Im Frühjahr des gleichen Jahres immatrikulierte ich mich in der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel und begann das Studium der Pharmazie, das ich im April 1971 mit dem eidgen. Staatsexamen abschloss.

Am 1. Mai 1971 wurde ich als Assistent am Pharmazeutischen Institut angestellt und begann gleichzeitig unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. K. Leupin die vorliegende Arbeit.

Meine Ausbildung verdanke ich folgenden Professoren und Dozenten:

Baur, Bucher, Dolinar, Erlenmeyer, Fallab, Geiger-Huber, Huber, Krupp, Leupin, Linde, Löffler, Meyer, Müller, Schmid, Seiler, Sorkin, Staehelin, Tamm, Tschudi-Steiner, Zoller.

